

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006240

International filing date: 31 March 2005 (31.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-102746
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 20 May 2005 (20.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 2 7 4 6

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 0 2 7 4 6

出 願 人
Applicant(s): 第一製薬株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 7 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	P01971603
【あて先】	特許庁長官 殿
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
【氏名】	佐藤 耕司
【発明者】	
【住所又は居所】	東京都江戸川区北葛西一丁目１６番１３号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内
【氏名】	今井 誠
【特許出願人】	
【識別番号】	000002831
【氏名又は名称】	第一製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	110000084
【氏名又は名称】	特許業務法人アルガ特許事務所
【代表者】	中嶋 俊夫
【選任した代理人】	
【識別番号】	100068700
【弁理士】	
【氏名又は名称】	有賀 三幸
【選任した代理人】	
【識別番号】	100077562
【弁理士】	
【氏名又は名称】	高野 登志雄
【選任した代理人】	
【識別番号】	100096736
【弁理士】	
【氏名又は名称】	中嶋 俊夫
【選任した代理人】	
【識別番号】	100089048
【弁理士】	
【氏名又は名称】	浅野 康隆
【選任した代理人】	
【識別番号】	100101317
【弁理士】	
【氏名又は名称】	的場 ひろみ
【選任した代理人】	
【識別番号】	100117156
【弁理士】	
【氏名又は名称】	村田 正樹
【選任した代理人】	
【識別番号】	100111028
【弁理士】	
【氏名又は名称】	山本 博人
【手数料の表示】	
【予納台帳番号】	164232
【納付金額】	21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

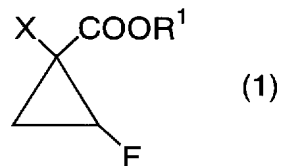
【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

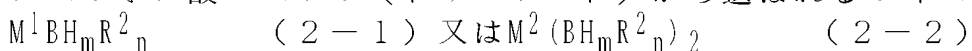
下記一般式（１）：

【化１】



【式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し；R¹は、炭素数１～８のアルキル基、炭素数６～１２のアリール基、炭素数２～８のアルケニル基又は炭素数７～２６のアラルキル基を示す。】

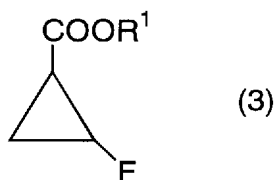
で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒中、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シラン、スカンジウム、チタン、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ、アンチモン、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム及びイットリビウムから選ばれる金属原子のハロゲン化合物並びにこれらの金属原子のトリフルオロメタンスルホン酸エステル（トリフラート）から選ばれるルイス酸の存在下に、式（２）：



【式中、M¹はアルカリ金属原子を示し、M²はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し；R²は水素原子、シアノ基、炭素数１～８のアシルオキシ基又は炭素数１～６のアルコキシ基を示し；mは１～４の整数、nは０～３の整数を示し、かつmとnとの和は４である。】

で表わされる還元剤を反応させることを特徴とする、下記一般式（３）：

【化２】



【式中、R¹は式（１）において定義したとおりである。】

で表わされる化合物の製造方法。

【請求項 2】

式（１）のXが塩素原子である請求項 1 記載の製造方法。

【請求項 3】

式（１）のR¹が炭素数１～８のアルキル基である請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

【請求項 4】

炭素数１～８のアルキル基がtert-ブチル基である請求項 3 記載の製造方法。

【請求項 5】

ルイス酸が、塩化アルミニウム、塩化シラン、塩化スカンジウム、塩化クロム、塩化マンガン、塩化鉄（II又はIII）、塩化コバルト、塩化ニッケル、塩化銅（I又はII）、塩化ゲルマニウム、塩化ジルコニウム、塩化銀、塩化インジウム、塩化スズ（II）、塩化アンチモン（III）、塩化鉛、塩化ビスマス、三フッ化ホウ素エーテル錯体、スカンジウムトリフラート、銅トリフラート、銀トリフラート、スズトリフラート又はハフニウムトリフラートである請求項 1～4 のいずれか 1 項記載の製造方法。

【請求項 6】

ルイス酸が、塩化アルミニウム、塩化鉄（II）、塩化コバルト又は塩化インジウムである請求項 1～5 のいずれか 1 項記載の製造方法。

【請求項 7】

還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項記載の製造方法。

【請求項 8】

式（3）の化合物がシス配置を有する請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項記載の製造方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル類の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬及び農薬として優れたキノロン化合物に有用なフルオロシクロプロパン類の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

ニューキノロン系の合成抗菌薬の中で、1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を1位の置換基として有するキノロン誘導体は、強い抗菌活性と高い安全性を兼ね備えており、優れた合成抗菌剤として期待されている。1,2-シス-2-フルオロシクロプロピル基の構築に使用される原料化合物を得るためには、1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸が使用される。この化合物は、1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルをジメチルスルホキシド中、水素化ホウ素ナトリウム存在下で脱クロル化することによって合成される（特許文献1参照）。

【0003】

しかしながら、この脱クロル化反応は、工業的製造を想定して攪拌に攪拌羽根を使用して反応を実施すると、反応の進行に従って反応液の粘度が上昇するために攪拌効率の低下が起こり、反応速度が低下して反応終了までに数日の長時間を要するとの問題点があることが判明した。また、この反応では、ジメチルスルホキシドを溶媒として使用した場合、悪臭を持つジメチルスルフィドが副生物として生成し、作業環境の悪化を招くとの問題点も判明した。

【特許文献1】 特開平6-157418号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従って、本発明は、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを出発物質とする、工業的にも適用可能な1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

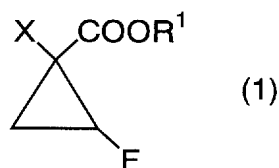
【0005】

本発明者らは、斯かる実情に鑑み鋭意検討を行った結果、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを、非プロトン性極性溶媒中、触媒量の特定のルイス酸存在下に還元剤と反応させることにより、1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルが短時間で高収率かつ高選択的にしかもより低温にて得られることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、下記一般式（1）：

【0006】

【化1】

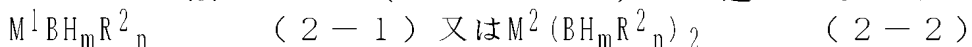


【0007】

【式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し；R¹は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基又は炭素数7～26のアラルキル基を示す。】

で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒中、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シラン、スカンジウム、チタン、クロム、マンガン、鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜

鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ、アンチモン、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム及びイッテリビウムから選ばれる金属原子のハロゲン化物並びにこれらの金属原子のトルフルオロメタンスルホン酸エステル（トリフラート）から選ばれるルイス酸の存在下に、式（２）：



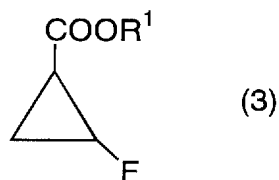
【式中、 M^1 はアルカリ金属原子を示し、 M^2 はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し； R^2 は水素原子、シアノ基、炭素数１～８のアシルオキシ基又は炭素数１～６のアルコキシ基を示し； m は１～４の整数、 n は０～３の整数を示し、かつ m と n との和は４である。

】

で表わされる還元剤を反応させることを特徴とする、下記一般式（３）：

【０００８】

【化２】



【０００９】

【式中、 R^1 は式（１）において定義したとおりである。】

で表わされる化合物の製造方法を提供するものである。

【発明の効果】

【００１０】

本発明の製造方法によれば、１-ハロゲン-２-フルオロシクロプロパン-１-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間を大幅に短縮して、高収率かつ高選択的に１,２-シス-２-フルオロシクロプロパン-１-カルボン酸エステルを得ることができる。本発明の製造方法は、ニューキノロン系抗菌剤の合成原料である１,２-シス-２-フルオロシクロプロパン-１-カルボン酸の製造方法として工業的に有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【００１１】

前記一般式（１）において、 X は、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示すが、塩素原子が好ましい。

【００１２】

R^1 で示される炭素数１～８のアルキル基としては、直鎖、分岐鎖又は環状鎖のいずれでもよく、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

炭素数２～８のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基、２-ブテニル基、２-メチルアリル基、１,１-ジメチルアリル基、３-メチル-２-ブテニル基、３-メチル-３-ブテニル基、４-ペンテニル基、ヘキセニル基、オクテニル基、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基等が挙げられる。

炭素数６～１２のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。このアリール基は、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素数１～６のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロボキシ基、ブトキシ基等の炭素数１～６のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、前記記載のハロゲン原子、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等で置換されてもよい。置換基の位置及び数は特に制限されないが、置換基の数は１～３が好ましい。

炭素数７～２６のアラルキル基とは、上記記載の炭素数６～１２のアリール基と上記記載の

炭素数 1～6 のアルキル基とから構成されるアラルキル基を示す。このようなアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられ、ベンジル基が好ましい。アラルキル基を構成するアリール基は、前記記載の置換基によって置換されてもよい。

上記 R^1 の中で、炭素数 1～8 のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基又はtert-ブチル基がより好ましく、tert-ブチル基が特に好ましい。

【0013】

式(1)の化合物は、例えば、特開平5-301827号公報に記載の方法に準じて、1-クロロ-シクロプロパン-1, 2-ジカルボン酸-1-tert-ブチルエステルから簡便に合成できる。化合物(1)の2位のフッ素原子と1位のカルボン酸部分の配置は、シクロプロパン環の面の同じ側に存在するもの(本明細書において、以下、「シス体」という。)と異なる側に存在するもの(以下、「トランス体」という。)の2種がある。

【0014】

本発明で使用されるルイス酸としては、ホウ素、マグネシウム、アルミニウム、シラン、スカンジウム、チタン(IV)、クロム(II、III又はIV)、マンガン、鉄(II又はIII)、コバルト、ニッケル、銅(I又はII)、亜鉛、ガリウム、ゲルマニウム、イットリウム、ジルコニウム、銀、カドミウム、インジウム、スズ(II又はIV)、アンチモン(III又はIV)、ハフニウム、鉛、ビスマス、ランタナム、セリウム、イットリビウムのハロゲン化物、及びこれらのトルフルオロメタンスルホン酸エステル(トリフラート)が挙げられる。当該ハロゲン化物の中では、塩化物が好ましく、塩化アルミニウム、塩化シラン、塩化スカンジウム、塩化クロム、塩化マンガン、塩化鉄(II又はIII)、塩化コバルト、塩化ニッケル、塩化銅(I又はII)、塩化ゲルマニウム、塩化ジルコニウム、塩化銀、塩化インジウム、塩化スズ(II)、塩化アンチモン(III)、塩化鉛、塩化ビスマス又は三フッ化ホウ素エーテル錯体がより好ましく、塩化アルミニウム、塩化鉄(II)、塩化コバルト又は塩化インジウムが特に好ましい。当該トリフラートの中では、スカンジウムトリフラート、銅トリフラート、銀トリフラート、スズトリフラート又はハフニウムトリフラートが好ましく、スカンジウムトリフラート、銀トリフラート又はハフニウムトリフラートが特に好ましい。これらのルイス酸は水和物でもよい。また、これらのルイス酸は溶媒と錯体を形成してもよい。

【0015】

ルイス酸の使用量は、特に制限されないが、式(1)の化合物に対して、0.01～100モル%が好ましく、0.1～10モル%が特に好ましい。

【0016】

本発明で使用される還元剤は、前記式(2-1)又は(2-2)で表わされる金属水素化ホウ素化合物である。式(2-1)におけるアルカリ金属原子としては、リチウム、ナトリウム、カリウム等が挙げられ、式(2-2)におけるアルカリ土類金属原子としては、マグネシウム、カルシウム、ストロンチウム等が挙げられる。また、亜鉛も好適に使用することができる。これらの金属原子のうちで、リチウム、ナトリウム、カルシウム又は亜鉛が好ましく、より好ましくはリチウム、ナトリウム又は亜鉛、特にナトリウムが好ましい。更に、前記式(2-1)又は(2-2)においてnが1以上の整数を示す場合、当該金属水素化ホウ素化合物は、シアノ基、炭素数 1～8 のアシルオキシ基及び炭素数 1～6 のアルコキシ基から選ばれる置換基 R^2 を有する。置換基 R^2 としては、シアノ基又は炭素数 1～8 のアシルオキシ基が好ましい。炭素数 1～8 のアシルオキシ基としては、ホムイルオキシ基、アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基、バレリルオキシ基、ピバロイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基等を挙げることができる。炭素数 1～6 のアルコキシ基としては、前記記載のものを挙げることができる。

【0017】

このような金属水素化ホウ素化合物としては、具体的には、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム又は水素化ア

ルコキシホウ素ナトリウムが挙げられ、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。水素化アルコキシホウ素ナトリウムのアルコキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、*n*-ブトキシ基等の炭素数1～6のものが好ましい。

【0018】

なお、これらの金属水素化ホウ素化合物は、市販のものを使用することができる。また、これらの金属水素化ホウ素化合物の多くは、水素化ホウ素ナトリウムと金属化合物やシアノ化合物とから容易に調製することができるため、用事調製したものを使用してもよい。水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等がその例である。本発明において、このような用事調製した金属水素化ホウ素化合物を使用する場合には、先ず、金属水素化ホウ素化合物を調製し、その後この反応混合物に式(1)の化合物を加えることが望ましい。

【0019】

還元剤の使用量は、式(1)の化合物1モルに対して、1.1～3倍モルが好ましく、1.5～2倍モルが特に好ましい。

【0020】

反応溶媒としては、非プロトン性極性溶媒を使用すればよい。このような溶媒としては、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAc)、*N*-メチル-2-ピロリドン(NMP)等のアミド系溶媒；1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン(DMI)、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1*H*)-ピリミジノン(DMPU)等の環状ウレア系溶媒；その他、アセトニトリル、酢酸エステル類を挙げることができる。これらのうちでは、アミド系溶媒、環状ウレア系溶媒又は酢酸エステル類が好ましく、より好ましくはアミド系溶媒又は環状ウレア系溶媒、特にアミド系溶媒が好ましい。アミド系溶媒のうちでは、*N,N*-ジメチルアセトアミド(DMAc)が特に好ましい。これらの反応溶媒は単独又は2種以上を組み合わせ使用してもよい。

【0021】

反応溶媒の使用量は、式(1)の化合物に対して、1～20(v/w)が好ましく、3～10(v/w)が特に好ましい。

【0022】

反応温度は、0～60℃が好ましく、0～40℃が特に好ましい。また、反応に際して発熱量が多い場合には冷却下を実施してもよい。

【0023】

反応終了後、式(3)の化合物は、通常実施される方法に従って反応混合物より採取される。例えば、分液操作により無機物を水層へ分離して除き、有機層の溶媒を留去することにより得られる。得られた目的物は、必要に応じて蒸留、クロマトグラフィー等により更に精製することができる。

【0024】

本発明の製造方法によれば、シス体(1)とトランス体(1)の混合物から、シス体(3)/トランス体(3)が80.3/19.7～97/3の範囲で生成し、シス体(3)を高選択的に製造できる。しかも、反応は短時間で完了でき、工業的に有利に目的物が得られる。

【0025】

本発明の方法を実施するに当たり、前記式(2)の還元剤及び特定のルイス酸を式(1)の化合物に加える順序としては特に制限がなく、いずれの試薬をいずれの順序で加えても脱クロル化反応を進行させることができる。

【0026】

ニューキノロン系合成抗菌剤の合成中間体となる1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸は、本発明の製造方法によって得られた式(3)の化合物を一般的な方法により加水分解して2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸に導いた後、再結晶、スラリー、光学分割等することにより容易に製造できる。

【実施例】

【0027】

次に本願発明を実施例と参考例により詳細に説明するが、本願発明はこれらに限定されるものではない。

【0028】

以下の略称は、対応する溶媒及び基を示す。

NMP：N-メチル-2-ピロリドン

DMAc：N,N-ジメチルアセトアミド

DMI：1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン

DMPU：1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン

OTf：トリフルオロメタンスルホン酸エステル

【0029】

実施例 1

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (8.75g、231.21mmol) をNMP (95mL) に攪拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a)：1-クロロ-2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (シス/トランス=62/38) (以下、「化合物 (1a)」という。) (30g、154.14mmol) のNMP溶液 (20mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物 (1.1g、4.62mmol) のNMP溶液 (35mL) を徐々に加えた。滴下終了後、室温で30分間、40℃で3時間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に水 (120mL) を加え、次いで5規定塩酸 (30mL) を加えた。更に、反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 24.3g (収率98%) を含むトルエン溶液を得た。収率は、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) によって決定した (以下、同様。)

HPLC分析条件；カラム：MERCK Chromorith Performance RP-18 100-4.6mm、移動相：pH4.2リン酸緩衝液/アセトニトリル=70/30、流速：1.0mL/min、検出波長：220nm。

また、ガスクロマトグラフィー (GS) の分析の結果、シス/トランス=94/6であった。

GS分析条件；検出器：FDI、column Glscience NEUTRA BOND-5、30m×0.25mm、試料気化室温度：250℃、検出部温度：250℃、キャリアーガス：窒素 (80kPa)、水素 (60kPa)、空気 (50kPa)。

【0030】

実施例 2

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (8.75g、231.21mmol) をNMP (95mL) に攪拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a) (30g、154.14mmol) のNMP溶液 (15mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化インジウム (340.9mg、1.54mmol) のNMP溶液 (40mL) を徐々に加えた。滴下終了後、室温で18時間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸 (150mL) を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 21.0g (収率85%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=93/7であった。

【0031】

実施例 3～26

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (3a) の製造

ルイス酸を変える以外は化合物 (1a) 500mgを用い、反応温度50℃にて実施例 1 と同様にして標題化合物を製造した。結果を表 1 に示す。

【0032】

【表 1】

実施例	ルイス酸 (0.1mol eq.)	反応時間 (h)	化合物 (3a) の収率 (%)	シス/トランス
3	AlCl ₃	5	87	92/8
4	PdCl ₂	22	73	90/10
5	FeCl ₂	4	89	91/9
6	Sc(OTf) ₃	5	76	91/9
7	AgCl	6	74	91/9
8	PdCl ₂	6	85	91/9
9	SiCl ₄	7	81	90/10
10	SnCl ₂	18	73	91/9
11	Sn(OTf) ₂	18	72	90/10
12	CuCl	22	79	92/8
13	CuCl ₂	22	86	91/9
14	Cu(OTf) ₂	22	84	90/10
15	ZrCl ₄	24	61	93/7
16	FeCl ₃	21	86	91/9
17	SbCl ₃	22	77	91/9
18	BiCl ₃	22	77	91/9
19	MnCl ₂	22	67	91/9
20	ScCl ₃	24	59	92/8
21	NiCl ₂	18	77	92/8
22	CrCl ₃	21	66	92/8
23	CoCl ₂	1	96	91/9
24	GeCl ₄	21	79	90/10
25	AgOTf	22	80	91/9
26	Hf(OTf) ₄	22	60	91/9
27	BF ₃ · Et ₂ O	9	79	93/7

【0033】

実施例 28

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (8.75g、231.21mmol) をDMAc (95mL) に攪拌羽根にて攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a) (30g、154.14mmol) のDMAc溶液 (15mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6水和物 (183mg、0.77mmol) のDMAc溶液 (40mL) を徐々に加えた。滴下終了後、同温度で1時間30分、室温で30分、40℃で1時間30分間攪拌羽根で攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸 (150mL) を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 24.7g (収率100%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーにて分析したところ、シス/トランス=92.5/7.5であった。

【0034】

実施例 29～32

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル (3a) の製造

ルイス酸を変える以外は化合物 (1a) 500mgを用い、反応温度50℃にて実施例28と同様にして標題化合物を製造した。結果を表2に示す。

【0035】

【表 2】

実施例	ルイス酸 (0.03mol eq.)	反応時間 (h)	化合物 (3a) の収率 (%)	シス/トランス
29	InCl_3	5	87	92/8
30	$\text{InCl}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	5	88	93/7
31	CoCl_2	1	98	92/8
32	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	6	89	94/6

【0036】

実施例 33

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (146.0mg、3.86mmol) を DMI (1 mL) に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a) (500mg、2.57mmol) の DMI 溶液 (0.5 mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6 水和物 (18.3mg、0.08mmol) の DMI 溶液 (1 mL) を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で20時間攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸 (2.5mL) を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 329.3mg (収率80%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=95.5/4.5であった。

【0037】

実施例 34

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (146.0mg、3.86mmol) を DMPU (1 mL) に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a) (500mg、2.57mmol) の DMPU 溶液 (0.5 mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6 水和物 (18.3mg、0.08mmol) の DMPU 溶液 (1 mL) を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で20時間攪拌した。反応終了後、同温度で反応液に1規定塩酸 (2.5mL) を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 300.4mg (収率73%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=97/3であった。

【0038】

実施例 35

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3a) の製造

室温にて、水素化ホウ素ナトリウム (340.3mg、9.0mmol) を酢酸エチル (1 mL) に攪拌しながら溶解後、その溶液に化合物 (1a) (500mg、2.57mmol) の酢酸エチル (0.5 mL) を加えた。氷冷下、反応液に塩化コバルト・6 水和物 (18.3mg、0.08mmol) の酢酸エチル溶液 (1 mL) を徐々に加えた。滴下終了後、40℃で40時間攪拌した。反応終了後、同温度にて反応液に1規定塩酸 (2.5mL) を加えた。反応液にトルエンを加えて抽出し、得られたトルエン層を水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物 362.1mg (収率88%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=80.3/19.7であった。

【0039】

参考例 1

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3a) の製造

塩化コバルト・6 水和物を添加せず、かつ化合物 (1a) を加えた後、70℃で18時間攪拌羽根で攪拌する以外は実施例 1 と同様にして、標題化合物 15.1g (収率61%) を含むトルエン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス=92/8であった。

【0040】

参考例 2

2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3a) の製造

塩化コバルト・6 水和物を添加せず、かつ化合物 (1a) を加えた後、50℃で15時間攪拌羽根で攪拌する以外は実施例 1 と同様にして、標題化合物 2.47g (収率10%) を含むトルエ

ン溶液を得た。ガスクロマトグラフィーの分析の結果、シス/トランス＝90/10であった。

【0041】

参考例3

1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製造

実施例2で得られた2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3a)(12.4g、シス/トランス＝93/7)のトルエン溶液(150mL)にp-トルエンスルホン酸・1水和物(732.0mg、3.85mmol)を加え、1時間30分間加熱還流した。冷却後、反応液に3.5規定の水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え、有機層を分離した。水層に濃塩酸(6.2mL)を加え、pH1程度に調整した後、メチルtert-ブチルエーテルにて抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、2-フルオロ-シクロプロパン-1-カルボン酸(6.75g、シス/トランス＝93/7)を油状物質として得た。ここに、n-ヘプタン(100mL)を加え、室温にて30分間、-15℃にて1時間30分間スラリーした。析出した結晶を濾取し、乾燥後、標題化合物を白色結晶として6.43g得た。この結晶をガスクロマトグラフィーにて分析したところ、シス/トランス＝99.2/0.8であった。

【産業上の利用可能性】

【0042】

本発明の方法を用いることによって、2-ハロゲン-2-シクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間及び反応収率を従来法に比べて大幅に短縮することができ、特に工業的製法を想定した装置を使用した場合にも短時間で反応を終了させることができる。従って、本発明の方法は、ニューキノロン系抗菌薬剤の合成原料の製造方法として工業的利用が可能である。

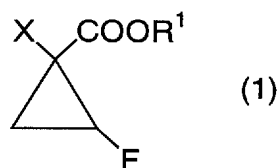
【書類名】要約書

【要約】

【課題】工業的にも適用可能な1,2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を提供すること。

【解決手段】下記一般式（１）：

【化１】



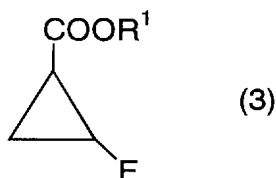
【式中、Xは塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子を示し；R¹は、炭素数１～８のアルキル基、炭素数６～１２のアリール基、炭素数２～８のアルケニル基又は炭素数７～２６のアラルキル基を示す。】

で表わされる化合物に、非プロトン性極性溶媒中、特定のルイス酸存在下に、式（２）：
 $M^1BH_mR_n^2$ （２－１）又は $M^2(BH_mR_n^2)_2$ （２－２）

【式中、M¹はアルカリ金属原子を示し、M²はアルカリ土類金属原子又は亜鉛原子を示し；R²は水素原子、シアノ基、炭素数１～８のアシルオキシ基又は炭素数１～６のアルコキシ基を示し；mは１～４の整数、nは０～３の整数を示し、かつmとnとの和は４である。】

で表わされる還元剤を反応させることを特徴とする、下記一般式（３）：

【化２】



【式中、R¹は式（１）において定義したとおりである。】

で表わされる化合物の製造方法。

【選択図】なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 2 8 3 1

19900828

新規登録

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

第一製薬株式会社